

PCT ES 02 / 00008

MINISTERIO  
DE CIENCIA  
Y TECNOLOGIAREC'D 25 MAR 2002  
WIPO  
PCT

# CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200100106, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 17 de Enero de 2001.

Madrid, 1 de marzo de 2002

El Director del Departamento de Patentes  
e Información Tecnológica.

P.D.

M MADRUGA

## PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)


**OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS**
**INSTANCIA DE SOLICITUD DE:**
 **PATENTE DE INVENCION**
 **MODELO DE UTILIDAD**

		NUMERO DE SOLICITUD 00106	
		FECHA Y HORA DE PRESENTACION EN LA O.E.P.M. 01 ENE 17 12:21	
		FECHA Y HORA PRESENTACION EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.	
		(3) LUGAR DE PRESENTACION CODIGO Madrid 28	
(4) SOLICITANTES APELLIDOS O DENOMINACION JURIDICA LEGARDA IBÁÑEZ		NOMBRE JUAN JOSE	
		DNI 14917120-X	
(5) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE DOMICILIO Roncesvalles, 2 LOCALIDAD Madrid PROVINCIA Madrid PAIS RESIDENCIA España NACIONALIDAD española			
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS Dpto. SECRETARIA GENERAL REPROGRAFIA Paraninfo, 1 - Madrid 28071 TELEFONO COD. POSTAL 28007 COD. PAIS ES COD. NACION ES			
(6) INVENTORES LEGARDA IBÁÑEZ		(7) <input checked="" type="checkbox"/> EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR <input type="checkbox"/> EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O UNICO INVENTOR APPELLIDOS LEGARDA IBÁÑEZ	
		(8) MODO DE OBTENCION DEL DERECHO INVENC. LABORAL <input type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESION NOMBRE JUAN JOSE	
		NACIONALIDAD COD. NACION española ES	
(9) TITULO DE LA INVENCION EMPLEO DE FLUMAZENILO EN LA ELABORACION DE UNA MEDICACION PARA EL TRATAMIENTO DEL SINDROME DE ABSTINENCIA DE ALCOHOL			
(10) INVENCION REFERENTE A PROCEDIMIENTO MICROBIOLOGICO SEGUN ART. 25.2 L.P. <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO			
(11) EXPOSICIONES OFICIALES LUGAR		FECHA	
(12) DECLARACIONES DE PRIORIDAD PAIS DE ORIGEN		COD.PAIS NUMERO FECHA	
(13) EL SOLICITANTE SE ACOGE A LA EXENCION DE PAGO DE TASAS PREVISTA EN EL ART. 162 L.P. <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO			
(14) REPRESENTANTE DOMICILIO		NOMBRE Alexander CODIGO 936/9 PROVINCIA Madrid COD.POSTAL 28003	
Zuazo Araluce Alonso Cano, 85		LOCALIDAD	
		FIRMA DEL FUNCIONARIO	
		FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE Alexander Zuazo Araluce	
(15) RELACION DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN <input checked="" type="checkbox"/> DESCRIPCION. N.º DE PAGINAS ... 20 <input checked="" type="checkbox"/> REIVINDICACIONES. N.º DE PAGINAS ... 3 <input type="checkbox"/> DIBUJOS. N.º DE PAGINAS ... <input checked="" type="checkbox"/> RESUMEN <input type="checkbox"/> DOCUMENTO DE PRIORIDAD <input type="checkbox"/> TRADUCCION DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD		FIRMA DEL FUNCIONARIO 	
<input checked="" type="checkbox"/> DOCUMENTO DE REPRESENTACION <input type="checkbox"/> PRUEBAS <input checked="" type="checkbox"/> JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASAS <input type="checkbox"/> HOJA DE INFORMACIONES <input type="checkbox"/> COMPLEMENTARIAS <input type="checkbox"/> OTROS		FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE 	
(16) NOTIFICACION DE PAGO DE LA TASA DE CONCESSION Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 10-10-86.			

**PATENTE****RESUMEN Y GRAFICO**

NUMERO DE SOLICITUD

**P 2 0 0 1 0 0 1 0 6**

FECHA DE PRESENTACION

**RESUMEN (Máx. 150 palabras)****EMPLEO DE FLUMAZENILO EN LA ELABORACION DE UNA MEDICACION PARA EL TRATAMIENTO DEL SINDROME DE ABSTINENCIA DE ALCOHOL**

La invención se refiere al empleo de flumazenilo para elaborar una medicación para la administración secuencial, a pequeños intervalos de tiempo, de cantidades pequeñas de flumazenilo, hasta administrar una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar el síndrome de abstinencia de alcohol.

**GRAFICO**

ESTAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS		DATOS DE PRIORIDAD			A1		PATENTE DE INVENCION	
		(31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS			(21) NUMERO DE SOLICITUD <b>P200100106</b>	
							(22) FECHA DE PRESENTACION 17/01/2001	
(71) SOLICITANTE (S) JUAN JOSE LEGARDA IBANEZ							NACIONALIDAD española	
DOMICILIO Roncesvalles, 2 Madrid					28007 Madrid España			
(72) INVENTOR (ES) JUAN JOSE LEGARDA IBANEZ								
(73) TITULAR (ES)								
(11) N.º DE PUBLICACION		(45) FECHA DE PUBLICACION		(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA		GRAFICO (SOLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)		
(51) Int. Cl.								
(54) TITULO EMPLEO DE FLUMAZENILO EN LA ELABORACION DE UNA MEDICACION PARA EL TRATAMIENTO DEL SINDROME DE ABSTINENCIA DE ALCOHOL								
(57) RESUMEN EMPLEO DE FLUMAZENILO EN LA ELABORACION DE UNA MEDICACION PARA EL TRATAMIENTO DEL SINDROME DE ABSTINENCIA DE ALCOHOL								
La invención se refiere al empleo de flumazenilo para elaborar una medicación para la administración secuencial, a pequeños intervalos de tiempo, de cantidades pequeñas de flumazenilo, hasta administrar una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar el sindrome de abstinencia de alcohol.								

**EMPLEO DE FLUMAZENILO EN LA ELABORACIÓN DE UNA MEDICACIÓN  
PARA EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE ABSTINENCIA DE ALCOHOL**

**CAMPO DE LA INVENCIÓN**

5 La invención se refiere al empleo de composiciones farmacéuticas que contienen flumazenilo en el tratamiento del síndrome de abstinencia de alcohol, más particularmente a mejoras en el empleo de flumazenilo en el tratamiento de dicho síndrome.

10

**ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN**

El síndrome de abstinencia de alcohol es un síndrome que se produce en alcohólicos que, de repente, dejan de consumir alcohol. Los síntomas leves incluyen temblor, debilidad, sudoración y náuseas. Los casos más graves incluyen convulsiones y alucinosis. Si se deja sin tratar, la abstinencia de alcohol puede llegar a producir delirium tremens.

El tratamiento habitual del síndrome de abstinencia de alcohol comprende la administración de complejos vitamínicos B y C, benzodiazepinas (para calmar la agitación y ayudar a prevenir el síndrome de abstinencia), y, en ocasiones, disulfiram (para evitar el consumo de alcohol). Una revisión de los distintos métodos existentes para el tratamiento del síndrome de abstinencia de alcohol puede encontrarse en A Practice Guideline for the Treatment of Patients with substance use disorders: alcohol, cocaine and opioids, realizado por el Grupo de Trabajo sobre trastornos causados por el uso de sustancias (Work Group on substance use disorders) de la Asociación Americana de Psiquiatría (American Psychiatric Association) y publicado en Am. J. Psychiatry 152:11, Nov. 1995 Supplement. Una revisión actualizada del tratamiento del síndrome de abstinencia de

alcohol ha sido realizada por Mayo-Smith et al., JAMA July 9, 1997, Vol. 278, No. 2, quienes concluyen señalando que las benzodiazepinas (alprazolam, diazepam, halazepam, lorazepam u oxazepam) son agentes adecuados para el tratamiento del 5 síndrome de abstinencia de alcohol, mientras que los agentes  $\beta$ -bloqueantes (propranolol), los agentes neurolépticos (clorpromazina y promazina), la clonidina y la carbamazepina, pueden ser utilizados en terapia coadyuvante pero no se recomienda su empleo como monoterapia. En ninguna de las 10 revisiones mencionadas se contempla el empleo del flumazenilo en el tratamiento del síndrome de la abstinencia de alcohol.

El flumazenilo [éster etílico del ácido 8-flúor-5,6-dihidroB5-metil-6-oxo-4H-imidazol[1,5- $\alpha$ ][1,4]benzodiazepin-3-carboxílico] es un antagonista de las benzodiazepinas que 15 bloquea selectivamente los efectos ejercidos en el sistema nervioso central a través de los receptores benzodiazepínicos. Este principio activo está indicado para neutralizar el efecto sedante central de las benzodiazepinas, por lo que habitualmente se emplea en anestesia para terminar 20 la anestesia general inducida y mantenida con benzodiazepinas en pacientes hospitalizados, o para detener la sedación producida por las benzodiazepinas en pacientes sometidos a procedimientos diagnósticos o terapéuticos cortos en régimen hospitalario o ambulatorio.

25 Hace una década dos estudios clínicos han examinado el papel del flumazenilo en la inversión del síndrome de la abstinencia de alcohol.

Gerra et al., 1991, Current Therapeutic Research, Vol. 50, 1, pp 62-66, describen la administración a 11 alcohólicos 30 seleccionados (que no tenían cirrosis, alteraciones metabólicas, convulsiones, adicciones a otras sustancias ni enfermedades psiquiátricas) de 2 mg/día de flumazenilo dividida en 4 dosis (0,5 mg), por vía intravenosa (IV), en

solución salina, cada 6 horas durante 48 horas, manteniendo el tratamiento con flumazenilo durante 2 días más. El empleo de 0,5 mg de flumazenilo se basa en la presentación de las especialidades farmacéuticas que contienen dicho principio activo, por ejemplo ANEXATE7 ROCHE, pero no en estudios realizados en humanos sobre el grado de ocupación de los receptores implicados. Teniendo en cuenta que la semivida del flumazenilo en el cuerpo humano es de 45 minutos aproximadamente, la administración de 0,5 mg de flumazenilo cada 6 horas (es decir, 0,08 mg/hora de flumazenilo) no parece ser suficiente para cubrir eficazmente los receptores cerebrales de benzodiazepinas (Savic et al., Lancet, 1991, 337, 133-137), lo que confirma lo mencionado por Gerra et al., citado supra, quienes, en la página 64, penúltimo párrafo, afirman que no observaron cambios significativos ni en la tensión arterial ni en la frecuencia cardíaca de los pacientes tras la administración del flumazenilo, lo que resulta sorprendente en caso de que hubiera habido una interacción eficaz del fumazenilo administrado con los receptores cerebrales de benzodiazepinas. Los ensayos realizados por Gerra et al. presentan algunas características que se alejan de las situaciones reales, por ejemplo, los ensayos se han realizado sobre una pequeña muestra (11 personas) de pacientes seleccionados no representativos de la patología considerada ya que es relativamente habitual que estos pacientes presenten cirrosis, alteraciones metabólicas, convulsiones, adicciones a otras sustancias (cocaina, heroína, etc.) y/o enfermedades psiquiátricas. Por otra parte, Gerra et al. no presentan datos sobre la evaluación del síndrome de abstinencia ni antes ni después de la administración del medicamento. El tratamiento con flumazenilo, de acuerdo con el protocolo desarrollado por Gerra et al., dura 4 días, lo que supone un periodo de tiempo

muy largo que provoca incomodidad en el paciente así como un aumento en el coste y duración del tratamiento. Este protocolo no se continuó ni por Gerra ni por ninguna otra persona.

5 Nutt et al. [Alcohol & Alcoholism, 1993, Suppl. 2, pp 337-341. Pergamon Press Ltd.; Neuropsychopharmacology, 1994, Vol. 10, 35, part 1, Suppl., p 85S] describen la administración a 8 alcohólicos en la fase de abstinencia aguda de 2 mg de flumazenilo, por vía IV, durante 1 minuto.

10 Esta dosis se eligió en base a estudios que demostraban que con dicha dosis se ocupaba aproximadamente el 75% de los receptores cerebrales de benzodiazepinas (Savic et al., Lancet, 1991, 337, 133-137). Los resultados obtenidos tras la administración de flumazenilo no fueron plenamente satisfactorios ya que en algunos casos se produjo un empeoramiento inmediato de los síntomas de abstinencia, especialmente sudoración y ansiedad. En otros casos, los síntomas de la abstinencia desaparecieron aunque volvieron unas horas más tarde. Puesto que el flumazenilo se metaboliza y elimina muy rápidamente, la administración IV de una cantidad relativamente elevada de flumazenilo en una sola dosis de 2 mg, durante 1 minuto, presenta varios inconvenientes ya que, por una parte, provoca efectos secundarios, y, por otra, una parte del flumazenilo administrado ejerce una respuesta farmacológica nula o débil lo que supone un gasto inaceptable. Este protocolo no se continuó ni por Nutt ni por ninguna otra persona.

Los ensayos realizados por Gerra et al. y por Nutt et al., citados *supra*, con flumazenilo para tratar el síndrome de abstinencia de alcohol no proporcionan unos resultados representativos debido al empleo de una muestra muy reducida (tan solo 19 pacientes ensayados de los aproximadamente 600.000 pacientes anuales tratados en Estados Unidos durante

los años 1991-1994, años en los que se realizaron los trabajos de Gerra et al. y de Nutt et al.) y no representativa de dichos pacientes (los 11 pacientes tratados en el ensayo de Gerra et al. eran alcohólicos seleccionados 5 que no tenían cirrosis, alteraciones metabólicas, convulsiones, adicciones a otras sustancias ni enfermedades psiquiátricas). Por otra parte, los resultados obtenidos no son concluyentes ya que en algunos casos no se observaron cambios significativos ni en la tensión arterial ni en la 10 frecuencia cardíaca de los pacientes tras la administración del flumazenilo (Gerra et al., citado *supra*) mientras que en otros casos se observó un empeoramiento inmediato de los síntomas de abstinencia, especialmente sudoración y ansiedad .... (Nutt et al., citado *supra*). Estos resultados tan .... 15 desalentadores parecen haber propiciado el abandono del flumazenilo como agente terapéutico para el tratamiento del síndrome de abstinencia de alcohol, lo que podría explicar la ausencia de publicaciones de nuevos ensayos relacionados con el tratamiento del síndrome de abstinencia de alcohol con 20 flumazenilo en los últimos 6 años así como la no inclusión de dicho tratamiento en las revisiones sobre el tratamiento del síndrome de abstinencia de alcohol previamente mencionadas [A Practice Guideline for the Treatment of Patients with substance use disorders: alcohol, cocaine and opioids@ y 25 Mayo-Smith et al.].

Por tanto, sería deseable poder determinar sin .... ambigüedad si el flumazenilo puede ser un agente adecuado para tratar el síndrome de abstinencia de alcohol y, en caso afirmativo, poner a punto un protocolo de administración de 30 flumazenilo para el tratamiento del síndrome de abstinencia de alcohol que permitiera erradicar eficazmente los síntomas de abstinencia de alcohol. También sería deseable reducir la cantidad de flumazenilo a administrar por dosis durante un

periodo de tiempo corto con el fin de reducir, por una parte, el riesgo de efectos secundarios indeseables, y, por otra parte, reducir o evitar un consumo innecesario e inútil de flumazenilo.

5

#### COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

La invención se enfrenta con el problema de desarrollar un nuevo método para el tratamiento del síndrome de abstinencia de alcohol basado en la administración eficaz y 10 segura de flumazenilo y que requiera un corto periodo de tiempo para erradicar eficazmente los síntomas del síndrome de abstinencia de alcohol.

La solución proporcionada por esta invención se basa en .... el empleo de composiciones farmacéuticas que contienen una .... 15 cantidad terapéuticamente eficaz de flumazenilo para el tratamiento del síndrome de abstinencia de alcohol y la erradicación de los síntomas de dicho síndrome en un corto periodo de tiempo, conteniendo dichas composiciones farmacéuticas pequeñas cantidades de flumazenilo y estando 20 destinadas a su administración de forma secuencial.

Por tanto, un objeto de esta invención lo constituye un método para la administración eficaz de flumazenilo que utilice menos cantidad de fármaco por unidad de dosis a administrar, mediante la administración secuencial de 25 pequeñas cantidades de flumazenilo, para erradicar los síntomas de abstinencia de alcohol en un periodo de tiempo corto, reduciendo al mismo tiempo los efectos secundarios inducidos por la administración de elevadas cantidades de fármaco en una sola aplicación en un corto periodo de tiempo.

30 Otro objeto de esta invención lo constituye un método para la administración de flumazenilo mediante la administración secuencial de pequeñas dosis de flumazenilo, sin comprometer sus efectos de erradicación de los síntomas

de abstinencia de alcohol, de forma eficaz y reproducible, en un corto periodo de tiempo.

Otro objeto adicional de esta invención lo constituye el empleo de flumazenilo para elaborar una medicación para la 5 administración secuencial, a pequeños intervalos de tiempo, de cantidades pequeñas de flumazenilo, hasta administrar una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar el síndrome de abstinencia de alcohol.

Otro objeto adicional de esta invención lo constituye un 10 método para el tratamiento del síndrome de abstinencia de alcohol que comprende la administración a un paciente en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de flumazenilo, repartida en pequeñas cantidades de flumazenilo y destinadas a su administración 15 secuencial, a pequeños intervalos de tiempo, hasta alcanzar dicha cantidad terapéuticamente eficaz para tratar el síndrome de abstinencia de alcohol.

.....  
.....  
.....

#### **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN**

20 La invención se refiere al empleo de flumazenilo para elaborar una medicación para la administración secuencial, a pequeños intervalos de tiempo, de cantidades pequeñas de flumazenilo, hasta administrar una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar el síndrome de abstinencia de alcohol.

25 De forma más concreta, la invención se refiere al empleo de flumazenilo para elaborar una medicación para la administración secuencial, a intervalos de tiempo comprendidos entre 1 y 15 minutos, de cantidades de flumazenilo comprendidas entre 0,1 y 0,3 mg, hasta 30 administrar una cantidad terapéuticamente eficaz, habitualmente comprendida entre 1,5 y 2,5 mg/día, de flumazenilo para tratar el síndrome de abstinencia de alcohol.

En una realización particular, la invención se refiere al empleo de flumazenilo para elaborar una medicación para la administración secuencial, a intervalos de tiempo de 3 minutos, de 0,2 mg de flumazenilo, hasta administrar una 5 cantidad terapéuticamente eficaz de 2 mg/día de flumazenilo para tratar el síndrome de abstinencia de alcohol.

En el sentido utilizado en esta descripción, el término medicación incluye el conjunto de composiciones farmacéuticas que contienen flumazenilo, junto con los excipientes 10 farmacéuticamente aceptables y adecuados para la forma de administración de dichas composiciones farmacéuticas.

Aunque los ensayos descritos en el estado de la técnica relacionados con el tratamiento del síndrome de abstinencia de alcohol con flumazenilo comprenden la aplicación al 15 paciente de una perfusión IV de 2 mg/día de flumazenilo dividida en 4 dosis (0,5 mg/dosis), cada 6 horas durante 48 horas, o bien 2 mg por vía IV durante 1 minuto, se ha descubierto, sorprendentemente, que el flumazenilo se puede administrar con seguridad a dichos pacientes, en pequeñas 20 cantidades, aplicadas de forma secuencial y separadas por un intervalo de tiempo relativamente corto, hasta alcanzar una cantidad de flumazenilo terapéuticamente eficaz para tratar el síndrome de abstinencia de alcohol.

Este sorprendente descubrimiento significa que es 25 posible administrar flumazenilo en dosis menores a las que se creía que eran necesarias para obtener la respuesta terapéutica deseada, lo que reduce el riesgo de efectos secundarios en el paciente (como consecuencia de reducir la cantidad de fármaco administrada por dosis aplicada), por una 30 parte, y, por otra, supone un mejor aprovechamiento del flumazenilo para tratar los síntomas de abstinencia de alcohol y reducir el consumo innecesario e inútil de dicho fármaco (lo que incrementa la comodidad y calidad de vida del

paciente y reduce el gasto), para tratar el síndrome de abstinencia de alcohol en un muy corto periodo de tiempo.

El Ejemplo 1 ilustra que la administración a pacientes de 2 mg/día de flumazenilo dividida en dosis de 0,2 mg cada 3 5 minutos erradica los síntomas de abstinencia de alcohol en un porcentaje elevado de los pacientes tratados.

Por tanto, en una realización particular, la invención se refiere al empleo de flumazenilo para elaborar una medicación para la administración, de forma secuencial, de 10 0,2 mg de flumazenilo cada 3 minutos, hasta una cantidad de 2 mg/día, para tratar el síndrome de abstinencia de alcohol.

El flumazenilo puede administrarse por cualquier vía de administración apropiada, por ejemplo, por vía oral o parenteral, para lo cual se formulará con los excipientes 15 adecuados para la forma de administración a utilizar. En una realización particular, el flumazenilo se administra por vía IV.

La invención también se refiere a un método para el tratamiento del síndrome de abstinencia de alcohol que 20 comprende la administración a un paciente en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de flumazenilo, habitualmente comprendida entre 1,5 y 2,5 mg/día de flumazenilo, repartida en cantidades de flumazenilo comprendidas entre 0,2 y 0,3 mg y destinadas a su 25 administración secuencial, a intervalos de tiempo comprendidos entre 1 y 15 minutos, hasta alcanzar dicha cantidad terapéuticamente eficaz de flumazenilo para tratar el síndrome de abstinencia de alcohol.

El flumazenilo puede administrarse por cualquier vía de 30 administración apropiada, por ejemplo, por vía oral o parenteral, para lo cual se formulará con los excipientes adecuados para la forma de administración a utilizar. En una

realización particular, el flumazenilo se administra por vía IV.

El método para el tratamiento del síndrome de abstinencia de alcohol proporcionado por esta invención es aplicable a cualquier paciente que, cuando va a realizar el tratamiento, no tenga una enfermedad aguda o no compensada, o bien esté ingiriendo medicación contraindicada con el flumazenilo. En general, el método de tratamiento del síndrome de abstinencia de alcohol proporcionado por esta invención comienza con un reconocimiento médico y psicológico completo. Antes y después de la administración del flumazenilo se evalúan los síntomas de abstinencia de alcohol, la frecuencia cardíaca y la tensión arterial. En caso de que el paciente presente una crisis de ansiedad se puede administrar un agente terapéutico adecuado, por ejemplo, clormetiazol, antes de la administración de flumazenilo. Asimismo, en caso de que el paciente presente un diagnóstico severo de dependencia a benzodiazepinas, la primera administración de flumazenilo se realiza bajo sedación, por ejemplo, con propofol, en condiciones de cuidados intensivos. La administración del flumazenilo se puede realizar por vía oral o IV, por ejemplo, mediante bolos que contienen la cantidad adecuada y observando la reacción en el paciente. Una vez finalizado el tratamiento hospitalario, como parte del programa terapéutico, el paciente debe seguir un tratamiento farmacológico y mantener reuniones con su terapeuta para evaluar su evolución. El tratamiento se completa con un seguimiento semiestructurado del comportamiento cognitivo del paciente.

El siguiente ejemplo ilustra la invención y no debe ser considerado como limitativo del alcance de la misma.

#### EJEMPLO 1

**Tratamiento de pacientes con flumazenilo  
a bajas dosis y de forma secuencial**

**1.1 Protocolo experimental**

64 alcohólicos (51 hombres y 13 hembras) se apuntaron voluntariamente a un programa de tratamiento para abandonar el consumo de alcohol. A dichos pacientes se les proporcionó la información apropiada y se obtuvo de ellos el correspondiente consentimiento informado. Los pacientes fueron advertidos de que no bebieran alcohol la mañana en la que se iba a realizar el tratamiento con el fin de poder evaluar mejor los síntomas de abstinencia.

En la Tabla 1 se resumen las características de los pacientes tratados relacionadas con el consumo de alcohol.

15

**Tabla 1**  
**Características de los pacientes  
relacionadas con el consumo de alcohol**

	Media	SD	Mínimo	Máximo
Edad (años)	42,7	10,2	20	75
Edad de inicio del consumo diario de alcohol (años)	24,6	10,2	6	71
Unidades de ingesta diaria de alcohol	24,9	15,4	4	73
γ-glutamiltranspeptidasa (GGT)	159,1	227,2	12	1.230
Volumen corpuscular (eritrocitos)	97,8	6,4	72	111
Número de desintoxicaciones	1,6	1,2	0	5

previas				
---------	--	--	--	--

[SD: Desviación estándar]

NOTA:

5 El 85% consumía alcohol diariamente y el 39,1% consumía benzodiazepinas diariamente.

Antes de iniciar el tratamiento, los pacientes fueron sometidos a un examen médico y psicológico completo. La monitorización de los pacientes a lo largo de la mañana 10 incluía un recuento completo de células sanguíneas, un perfil bioquímico [creatinina, glucosa, urea, colesterol (HDL y LDL), triglicéridos, fosfatasa alcalina, LDH (lactato deshidrogenasa) y proteínas totales], ensayos de la función hepática [GOT, GPT, GGT, bilirrubina], electrocardiograma y, 15 en caso necesario, test de embarazo y exploración por rayos X. Los criterios de exclusión seguidos incluían enfermedades agudas o no compensadas, así como la ingesta de medicación contraindicada con el flumazenilo. Tras la entrevista, pre-admisión y las pruebas realizadas no se excluyó a ningún 20 paciente. Se pospuso la admisión de un paciente hasta que se consultó su patología cardíaca.

Antes y después de la administración de flumazenilo se midió la sintomatología de abstinencia mediante la evaluación CIWA-A (Adinoff et al., Medical Toxicology 3:172-196 (1988)), 25 la frecuencia cardíaca y la tensión arterial.

En la Tabla 2 se muestra el protocolo del tratamiento seguido durante la hospitalización.

Tabla 2  
Protocolo seguido durante la hospitalización

Hora	Día de admisión	Día 2	Día de salida
9:00		Clormetiazol 192 mg Complejo vitamina B Piracetam 3 g (oral) Bebida con vitaminas minerales, proteínas y aminoácidos	Clormetiazol 192 mg Complejo Vitamina B Piracetam 3 g (oral) Bebida con vitaminas minerales, proteínas y aminoácidos
11:00		Flumazenilo 2 mg	
13:00	Clormetiazol 192 mg Complejo vitamina B Piracetam 3 g (oral)		
16:30	Flumazenilo 2 mg		
19:30	Complejo vitamina B	Complejo vitamina B Disulfiram 250 mg	
21:30	Clormetiazol 384 mg	Clormetiazol 384 mg	

5 El flumazenilo se administró en dosis de 0,2 mg cada 3 minutos (hasta un total de 2 mg/día), debido a que los efectos del flumazenilo se pueden detectar al cabo de 1-2 minutos tras su administración. Esta cantidad por dosis se estableció para reducir al mínimo efectos secundarios 10 indeseables relacionados con la abstinencia o interacciones con otros fármacos o psicopatologías. Mediante la administración de 2 mg de flumazenilo por día se ocupan más del 55% de los receptores de GABA.

A los pacientes que presentaban una marcada ansiedad se 15 les administró una dosis adicional de 192 mg de clormetiazol 30 minutos antes de la administración de flumazenilo. En aquellos pacientes que presentaban un diagnóstico severo de dependencia a benzodiazepinas, la primera administración de

flumazenilo se realizó bajo sedación con propofol en condiciones de cuidados intensivos.

Antes de que salieran del hospital, se les prescribió la siguiente medicación:

5 Complejo vitamina B: un mes 1-1-0 (desayuno-comida-cena);

Piracetam 3 g: una semana 1-0-0; piracetam 800 mg: un mes 1-1-0;

Fluoxetina 20 mg: 2 meses 1-0-0;

10 Clormetiazol 192 mg: una semana 1-0-1, y reducción a 0-0-0 durante la segunda semana; y

Disulfiram 250 mg 1-0-0.

Como parte del programa terapéutico, se dieron instrucciones a los pacientes para que asistieran al centro de tratamiento externo durante 9 meses con una frecuencia decreciente [una vez a la semana durante los primeros tres meses, una vez cada dos semanas durante el segundo trimestre y una vez al mes durante el tercer trimestre].

Asimismo, se implementó un seguimiento semiestructurado 20 del comportamiento cognitivo. La psicoterapia individual y familiar se enfocó hacia 4 intervenciones principales (re-estructuración

cognitiva, terapia de trabajo, prevención de la recaída y reducción del estrés) dirigidas a rehabilitar la vida social, 25 familiar, laboral, personal y de ocio el paciente.

### 1.2 Resultados

De los 64 pacientes tratados, en 3 casos se interrumpió la primera administración de flumazenilo y se pospuso hasta 30 el día siguiente: uno de ellos, que estaba claramente intoxicado con alcohol, mostró un penoso aumento en aturdimiento, otro tuvo un incremento significativo en temblores distales, y el otro, que también era adicto a

benzodiazepinas, mostró un aumento significativo de angustia. Otro grupo de 3 pacientes recibió la primera dosis de flumazenilo bajo sedación con propofol en la unidad de cuidados intensivos.

5 Aproximadamente el 10% de los pacientes padeció dolor de cabeza durante o inmediatamente después de la administración de flumazenilo, que desapareció a los pocos minutos, o tras la administración de metamizol magnésico.

Resultados tras la primera administración de flumazenilo

10 La puntuación CIWA-A recogida de 55 pacientes puso de manifiesto que:

el 47,3% tenía una reducción significativa ( $t: -7,713$ ;  
 $p<,000$ );

el 40,0% no experimentó ningún cambio; y

15 el 12,7% tenía un aumento significativo ( $t: 2,511$ ;  
 $p<,046$ ) [en los tres casos que mostraron el mayor incremento se interrumpió el tratamiento].

20 Los valores de la frecuencia cardíaca de 55 pacientes puso de manifiesto que:

el 50,9% tenía una reducción significativa ( $t: -8,820$ ;  
 $p<,000$ );

el 40,0% no experimentó ningún cambio; y

25 el 9,1% tenía un aumento significativo ( $t: 4,750$ ;  
 $p<,009$ ).

Los valores de la tensión arterial sistólica de 53 pacientes puso de manifiesto que:

30 el 47,2% tenía una reducción significativa ( $t: -9,908$ ;  
 $p<,000$ );

el 37,7% no experimentó ningún cambio; y

el 15,1% tenía un aumento significativo ( $t: 4,314$ ;  
 $p<,004$ ).

Los valores de la tensión arterial diastólica de 53 pacientes puso de manifiesto que:

5 el 34% tenía una reducción significativa ( $t: -9,220$ ;  
 $p<,000$ );  
el 47,2% no experimentó ningún cambio; y  
el 18,9% tenía un aumento significativo ( $t: 5,511$ ;  
 $p<,000$ ).

10 Resultados tras la segunda administración de flumazenilo

La puntuación CIWA-A recogida de 58 pacientes puso de manifiesto que:

15 el 36,2% tenía una reducción significativa ( $t: -5,363$ ;  
 $p<,000$ );  
el 55,2% no experimentó ningún cambio; y  
el 8,6% tenía un aumento significativo ( $t: 4,000$ ;  
 $p<,016$ ).

20 Los valores de la frecuencia cardíaca de 55 pacientes puso de manifiesto que:

el 41,8% tenía una reducción significativa ( $t: -8,523$ ;  
 $p<,000$ ); y  
el 58,2% no experimentó ningún cambio.

25 Los valores de la tensión arterial sistólica de 56 pacientes puso de manifiesto que:

el 28,6 tenia una reducción significativa ( $t: -7,596$ ;  
 $p<,000$ );  
el 55,4% no experimentó ningún cambio; y  
30 el 16,1% tenía un aumento significativo ( $t: 4,612$ ;  
 $p<,002$ ).

Los valores de la tensión arterial diastólica de 56 pacientes puso de manifiesto que:

el 28,6% tenía una reducción significativa ( $t: -6,325$ ;  
 $p<,000$ );

5 el 51,8% no experimentó ningún cambio ( $n = 29$ ); y  
el 19,6% tenía un aumento significativo ( $t: 6,640$ ;  
 $p<,000$ ).

En la Tabla 3 se resumen estadísticamente los resultados 10 obtenidos antes y después del tratamiento (al cabo de 18 horas).

## Tabla 3

Resumen estadístico de los resultados  
obtenidos antes y después del tratamiento (al cabo de 18 horas)

		X	N	SD
			EM	T
			Sig.	
5	CIWA-A			
10		4,13		54
	Antes del tratamiento	4,28	0,58	
15	CIWA-A			
		6,190		
		0,002		
15		0,76		54
	Después del tratamiento	1,52	0,21	
20	Tensión sistólica			
		135,20		51
20		18,22	2,55	
	Antes del tratamiento			
25	Tensión sistólica			
		5,256		
		0,000		
25		126,67		51
	Después del tratamiento	13,99	1,96	
30	Tensión diastólica			
		86,27		51
30		10,76		
	Antes del tratamiento	1,51		
35	Tensión diastólica			
		3,273		
		0,002		
35		82,75		51
	Después del tratamiento	9,13		
		1,28		
40	Frecuencia cardiaca			
		81,42		53
40		13,83		
		1,90		

20

## Antes del tratamiento

			4,273
			0,000
5	Frecuencia cardíaca	75,02	53
			9,93
			1,36

## Después del tratamiento

[X: Media; N: Número de muestras; SD: Desviación estándar  
 10 EM: Error de la media; T: índice t de Student; Sig.: Significación]

En la Tabla 4 se resumen los datos del seguimiento.

Tabla 4

## 15 Resumen del seguimiento

		Mes 1	Mes 3	Mes 6	Mes 9
	(%/n)	67,2/43	34,4/22	18,8/12	12,5/8
	Terapia y Disulfiram	95,3%	86,4%	75,0%	75,0%
20	Terapia sin Disulfiram			4,5%	
				12,5%	
	Abandonos	4,7%	9,1%	25,0%	12,5%

Las funciones psicofisiológicas tales como el apetito y  
 25 el sueño se recuperaron muy rápidamente durante la admisión  
 en el hospital.

El segundo día de admisión, se permitió a los pacientes  
 pasear fuera de la clínica durante unas horas por la tarde.  
 Algunos pacientes cenaron fuera de la clínica.

30 Probablemente, el resultado más impactante es el informe  
 verbal espontáneo de la mayoría de los pacientes acerca de la  
 ausencia de ansia y deseo de beber alcohol.

**REIVINDICACIONES**

1. Empleo de flumazenilo para elaborar una medicación para la administración secuencial, a intervalos de tiempo 5 comprendidos entre 1 y 15 minutos, de cantidades de flumazenilo comprendidas entre 0,1 y 0,3 mg, hasta administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de flumazenilo para tratar el síndrome de abstinencia de alcohol.

10

2. Empleo según la reivindicación 1, en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de flumazenilo para tratar el síndrome de abstinencia de alcohol está comprendida entre 1,5 y 2,5 mg/día de flumazenilo.

15

3. Empleo según la reivindicación 1, en el que dicha medicación comprende unas composiciones farmacéuticas que contienen 0,2 mg de flumazenilo.

20

4. Empleo según la reivindicación 1, en el que la administración secuencial de dicha medicación, constituida por composiciones farmacéuticas, se realiza a intervalos de 3 minutos.

25

5. Empleo según la reivindicación 1, en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz para tratar el síndrome de abstinencia de alcohol es de 2 mg/día.

30

6. Empleo según la reivindicación 1, en el que dicha medicación a base de flumazenilo se administra por vía oral o parenteral.

7. Empleo según la reivindicación 6, en el que dicha medicación a base de flumazenilo se realiza por vía intravenosa.

5 8. Empleo de flumazenilo para elaborar una medicación para la administración, de forma secuencial, de 0,2 mg de flumazenilo a intervalos de tiempo de 3 minutos, hasta una cantidad de 2 mg/día, para tratar el síndrome de abstinencia de alcohol.

10

9. Método para el tratamiento del síndrome de abstinencia de alcohol que comprende la administración a un paciente en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de flumazenilo, repartida en ..... 15 cantidades de flumazenilo comprendidas entre 0,2 y 0,3 mg y .... destinadas a su administración secuencial, a intervalos de tiempo comprendidos entre 1 y 15 minutos, hasta alcanzar dicha cantidad terapéuticamente eficaz de flumazenilo para ..... tratar el síndrome de abstinencia de alcohol.

20

10. Método según la reivindicación 9, en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz de flumazenilo para tratar el síndrome de abstinencia de alcohol está comprendida entre ..... 1,5 y 2,5 mg/día de flumazenilo.

25

11. Método según la reivindicación 9, en el que la cantidad de flumazenilo que se administra en cada aplicación secuencial es de 0,2 mg.

30

12. Método según la reivindicación 9, en el que la administración secuencial de flumazenilo se realiza a intervalos de 3 minutos.

13. Método según la reivindicación 9, en el que dicha cantidad terapéuticamente eficaz para tratar el síndrome de abstinencia de alcohol es de 2 mg/día.

5 14. Método según la reivindicación 9, en el que la administración del flumazenilo se realiza por vía oral o parenteral.

10 15. Método según la reivindicación 14, en el que la administración del flumazenilo se realiza por vía intravenosa.

16. Método para el tratamiento del síndrome de abstinencia de alcohol que comprende la administración a un paciente en necesidad de dicho tratamiento de una cantidad terapéuticamente eficaz de flumazenilo de 2 mg/día de flumazenilo, repartida en cantidades 0,2 mg de flumazenilo y destinadas a su administración secuencial, a intervalos de 3 minutos, hasta alcanzar dicha cantidad terapéuticamente eficaz de flumazenilo para tratar el síndrome de abstinencia de alcohol.